

## 日本老年医学会 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 案への意見書

日本老年医学会 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015  
研究代表者 秋下雅弘 様

拝啓

私は、特定非営利活動法人NPO医薬ビジランスセンター(薬のチェック)の理事長を務める、浜六郎と申します。地域病院における20年間の勤務内科医を経て、医薬品の評価を専門に行う「医薬ビジランスセンター」を1997年に設立し、2000年には、これを調査研究部門の医薬ビジランス研究所と、一般への医薬に関する情報提供部門としてのNPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)に機能を分けて活動しております。いずれも、製薬企業から人的・資金的に独立して中立的な医薬品情報の評価を行い、情報提供をする組織です。

NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)では、医薬品・治療研究会(代表:別府宏暁)が2014年12月まで編集・発行していた、医療専門家(医師・薬剤師)向けの医薬品情報誌TIP「正しい治療と薬の情報」と、一般市民向け医薬品情報誌「薬のチェックは命のチェック」(当センター編集・発行)とを統合した新たな医薬品情報誌「薬のチェックTIP」(MED CHECK TIP)を2015年1月から編集・出版しております。

さて、今般、高齢者の安全な薬物療法ガイドラインの改訂案(「ガイドライン 2015 案」と略)作成の際に、貴会が、ストップ医薬品を明確に示されたことは、多くの人の健康にとって大きな利益になることと考へ、その勇断に心から敬意を表します。

そして、貴会よりパブリックコメントが募集されておりますので、気付いた点を、意見として申し述べます。なお、「脂質異常症」に関する点は、別に奥山治美氏(名古屋市立大学名誉教授)、浜崎智仁氏(富山大学名誉教授)、大櫛陽一氏(東海大学名誉教授)らと連名で意見書を提出いたしましたので、それ以外の点について意見を申し述べます。

なお、このコメント、ないしその要約を上述の「薬のチェック TIP」誌上で公表いたしますので、ご了承ください。また、「ガイドライン 2015 案」の検討期間が限られていることもあり、ここでは必要最小限を申し述べます、そのほかにも問題点は散見されますが、今回は割愛いたします。

敬具

平成 27 年 4 月 24 日

NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック) 代表 浜 六郎  
住所: 郵便番号 543-0002 大阪市天王寺区上汐 5-1-20 702  
電話: 06-6771-6345 FAX: 06-6771-6347  
e-mail: [gec00724@nifty.com](mailto:gec00724@nifty.com)

## 【全般について】

### 1. GRADE システムを用いたことについて

ガイドライン 2015 案の作成に GRADE システム[1]を用いる努力をされたことには、敬意を表します。しかしながら、実際に適切に用いられたのかどうかについては、大いに疑問と考えます。

### 2. エンドポイントの強さ (Strength of endpoints) とエビデンスレベル

エンドポイントの強さによる分類で、GRADE システムでは、最強のエンドポイントとして位置づけられているのは、死亡であります。残念ながら、総死亡は最強のエンドポイントとしては位置づけられていません。

一方、米国国立がんセンター(NIC)のがん情報[2]や国際医薬品情報誌協会 (ISDB) の 2005 年の医薬品情報誌開始マニュアル[3] 第 8 章 (下記表参照) では、GRADE システムの分類よりもさらに明確に、総死亡の重要性が述べられています。その理由として、疾患別死亡率や疾患別罹患率をエンドポイントとすることは、それらの決定に研究者の主観が入りやすく、総死亡短縮を見逃しやすいことが挙げられています。

翻って、今回のガイドライン 2015 案をみますと、総死亡を重視したエビデンスの分析がなされていないと考えます。

表 エンドポイントの強さからみたエビデンスレベルの分類

evidence level & endpoint strength (Cancer.gov[2]- ISDB Manual[3])

- 
- A-1. 総死亡率 total mortality
  - A-2. 総死亡と組み合わせた適切に評価された QOL
  - B-1. 疾患別死亡率 cause specific mortality ★a
  - B-2. 疾患罹患率 cause specific morbidity ★a
  - C. 適切に評価された QOL (生の質) ★b
  - D. 間接代理エンドポイント surrogate
    - 1) 無病生存 (Disease-free survival)
    - 2) 非進行生存 (Progression-free survival)
    - 3) Tumor response rate (腫瘍反応率) ※
- 

★a エンドポイントの決定に研究者の主観が入りやすく、総死亡短縮を見逃しやすい

★b もし適切に評価された QOL (生の質) が総死亡と組み合わせられていたら、この組み合わせのエンドポイントは A-2 に分類しうる。

註：ISDB は国際医薬品情報誌協会の略：製薬企業からの人的・資金的援助を受けず、中立的な医薬品情報を医師薬剤師、一般に提供する「医薬品情報誌」の国際組織。日本からは、医薬品・治療研究会が発行する『TIP「正しい治療と薬の情報」』と、NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) が発行する『薬のチェックは命のチェック』が 2014 年 12 月まで加盟していた。本年 1 月より、両情報誌を統合した『薬のチェック TIP』(MED CHECK TIP) が ISDB に加盟している。

抗精神病剤では、脳血管障害と死亡率の上昇を理由に「ストップ」リストに入れているのは適切ですが、その他の疾患用薬剤では、総死亡をエンドポイントとした改善効果がいまだに長期ランダム化比較試験 (RCT) によって示されていないにもかかわらず、随所で推奨されています。例えば、降圧剤 (多くの薬剤) やコレステロール低下剤 (スタチン剤)、糖尿病用薬剤 (特に DPP-4 剤) などです。

なお、本意見書の薬剤の評価方法と推奨方法は、ISDB マニュアル[3]に準拠しており、GRADE システムに基づいたものではないことをお断りしておきます。

### 3.用語「有害事象」について：

有害反応（害反応）、副作用、あるいは害作用とすべきところを、すべて**有害事象**としているのは不適切です。特に、最初の文章「本ガイドラインは、高齢者で薬物有害事象の頻度が高く、しかも重症例が多いことを背景として、高齢者薬物療法の安全性を高める目的で 2005 年に初めて作成された。」(p2)や、第 1 章のタイトル 1. 薬物有害事象の回避 (p8) では、大きく「**有害事象**」を用いており、不適切と考えます。

#### 理由：

- a)有害事象は、事象と薬剤との因果関係を問わないものであり、当該薬剤との因果関係（の可能性）が指摘されている場合、あるいは因果関係が不明であってもその可能性が否定できない場合はすべて、副作用あるいは、有害反応（害反応）、害作用などと表現すべきです[4-6]。
- b)ガイドライン 2015 案の p8 では、「高齢者では、若年者に比べて薬物有害事象 (adverse drug events; 広義の副作用。薬物アレルギーなど確率的有害事象のほか、薬効が強すぎることによって起こる有害事象や血中濃度の過上昇によってもたらされる臓器障害なども含む)の発生が多い。」として、有害事象 (adverse drug events)を広義の副作用と解釈しておられます。
- c)これは、一般的な解釈[4]とは異なります。「薬効が強すぎることによって起こる」生体側の反応は、因果関係の確立した有害反応 (adverse reaction) そのものであり、これは因果関係を問わない単なる「有害事象」とは根本的に異なる概念です。
- d)したがって、adverse events のうち、「薬剤との因果関係が否定できないもの」は少なくとも、adverse reaction (有害反応または害反応) と記すべきです。規制当局の表記に従うなら「副作用」となります。あるいは、薬剤側のもつ性質をあらわす用語として「害作用」を用いるのもよいでしょう。しかし、「有害事象」のままでは「因果関係」を認めた概念でないため、不適切と考えます。
- e)これは単に言葉尻をとらえたものではなく、薬剤による害の捉え方に本質的にかわることであることを申し添えます。

### 【個別の疾患用薬剤の評価・推奨について】

#### 4. 精神疾患用薬剤

- a)認知症の周辺症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD)に対して用いられている抗精神病剤の使用を制限された点は、適切と考えます[7]。
- b)抑肝散については、当センターでは未だ十分に検討しておりませんので、コメントを差し控えます。

## 5. 睡眠剤

- a) バルビツール剤、ベンゾジアゼピン剤や、非ベンゾジアゼピン剤の使用を制限されたことは、評価いたします。
- b) しかし、たとえ短期間であっても、使用すると依存を生じ離脱が困難になりうることは、薬理的に確立した事実であり、睡眠の質が改善するものではありません。短期使用を推奨しても有名無実化するため、推奨しない方が適切と考えます。
- c) また、非ベンゾジアゼピン剤も、作用機序の点では、ベンゾジアゼピン剤と同等であり、とくに、ゾルピデムでは、異常行動後の死亡例の報告が非常に多く、また呼吸停止後の死亡例の多さも目立っています。したがって、短期使用も推奨しない方が適切と考えます。
- d) 例えば、FAER (FDA Adverse Event Reporting System) で集積したデータをもとに、薬剤別、症状別に件数と PRR (proportional reporting ratio) を報告している Rxisk.org[8]のデータによれば、ゾルピデムによる呼吸停止の報告は 472 件 (うち 442 件が死亡)、PRR は 10.5 でした。すなわち、ゾルピデムでは、他の薬剤使用時と比較して 10 倍、呼吸停止 (死) するということを意味しています。

JADER のデータ[9]を利用して当センターで計算したところ、異常行動後の死亡は、全 14 件中 5 件がゾルピデムによるもので、ROR (reporting odds ratio) は 116.7 (95%CI : 39.0, 348.5, P<0.0001) でした[10]。

- e) 代替薬剤として、ラメルテオンを推奨しておられますが、販売から長期間経ていない薬剤であり、悪夢や睡眠の質の低下などが多く報告され[8]ており、依存の危険性についての長期評価は不十分と考えられますので、現段階での推奨は不適切と考えます。

## 6. 制酸剤：H<sub>2</sub>受容体阻害剤 (H<sub>2</sub>ブロッカー) およびプロトンポンプ阻害剤 (PPI)

### (1) H<sub>2</sub>ブロッカー：

- a) 認知機能の低下やせん妄の多発を理由として、H<sub>2</sub>ブロッカーについて「できる限り使用を控える」とされたことを評価いたします。
- b) しかしながら、H<sub>2</sub>受容体は、樹状細胞をはじめ各種免疫細胞、骨髄多能性幹細胞に存在するため[11,12]、H<sub>2</sub>ブロッカーは、感染症を増加し、*C. difficile* 感染も増加します[13]。もともと免疫力の低下しやすい高齢者への影響は特に大きいと考えます。このことも推奨しない理由の一つに追加が適切と考えます。
- c) さらに、ファモチジンをはじめほとんどの H<sub>2</sub>ブロッカーで、腎障害時には、クレアチニン・クリアランスの値に応じた減量が必要です[11]。高齢者では見かけ上のクレアチニン値は正常でも、クレアチニン・クリアランスがしばしば高度に低下しており、より強い害反応が生じるため、このことも、推奨しない理由に加えるべきと考えます。
- d) H<sub>2</sub>ブロッカーの代替剤として、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) があげられていますが、次項に示すように、不適切と考えます。むしろ、消化性潰瘍な

どで、どうしても治療を要する場合には、局所製剤であるスクラルファートを推奨します[11]。スクラルファートはアルミニウム化合物であるため、長期大量使用では、アルツハイマー病の原因ともなりえますが、H<sub>2</sub> ブロッキング剤や、PPI による感染症や全身への害の大きさに比較すれば、害は少ないものと考えます。

## (2)プロトンポンプ阻害剤 (PPI) :

- a) GERD(非びらん性胃食道逆流症)と逆流性食道炎について、「1 年以上にわたる投与を避ける」は不適切です。

非高齢者でも添付文書上、GERD については「通常 4 週間まで」、逆流性食道炎では「通常 8 週間まで」とされています。

また、胃潰瘍にも「8 週間まで」、十二指腸潰瘍にも「6 週間まで」と制限されています。

にもかかわらず、「1 年以上にわたる投与を避ける」と記載された場合、これらの病態では、「1 年間までなら可能」といった解釈がなされて、添付文書の記載を無視した長期使用がなされる恐れがあります。

したがって、少なくとも、「添付文書の記載は遵守すべきこと」を明瞭に記載しつつ、さらに、「高齢者ではより短期使用が望ましい」との記載が必要と考えます。
- b) 低用量アスピリンとの併用については、期間の制限がないこと自体が問題です。長期使用したランダム化比較試験が極めて乏しく、安全性の証明は存在しません。むしろ一つのランダム化比較試験（アスピリン使用中に消化性潰瘍となった患者に *H. pylori* 除菌後、アスピリンを併用しつつ、ランソプラゾールまたはプラセボを用い 123 人を対象として 1 年間追跡）で、消化管出血は有意に減少したが、ランソプラゾール群で脳卒中後に肺炎を合併して死亡した人がいました[14]。有意の差ではありませんが、ランソプラゾールの影響は否定できません[13]。
- c) 無症候性の *H. pylori* 感染に対する *H. pylori* 除菌を目的とした PPI の使用は、長期アウトカムとして、総死亡の増加の可能性が高いと考えられ、非高齢者でも勧められません[13]。そのため、高齢者では、より大きな害が推察されます。したがって、この目的での PPI の使用は、短期間でも推奨すべきでないと考えます。
- d) ガイドライン 2015 案では、非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) の中止困難例に併用が推奨されていますが、これもかえって危険であり、長期使用になる可能性が強く、安易な推奨ではないかと危惧します。

## 7. 糖尿病用剤

### (1)インスリンを除く糖尿病用剤について :

#### a)経口糖尿病用薬剤の大部分が「ストップ」リストに :

SU 剤だけでなく、チアゾリジン剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、SGLT-2 阻

害剤、さらには、欧米で評価の高いメトホルミンまで、「ストップ」リストに分類された点については、適切な判断を考え、敬意を表します。私どもは、インスリン以外の薬剤は、糖尿病には基本的に不適切であると考えからです [15,16]。

**b)根拠としての低血糖について：**

しかしながら、その根拠としては、単に低血糖が指摘されているにすぎず、長期使用による総死亡の改善に関するエビデンスが存在しない [15,16] という点が挙げられていないことは、残念です。

**c)「ストップ」の範囲が不徹底**

また、中止を勧告する程度が極めて不徹底です。

例えば、「SU 剤についても可能な限り使用を控える」であって、逆にいえば使用可能です (DPP-4 阻害剤については後述)。

ビグアナイド剤について、高齢者には、低用量のメトホルミンを「禁忌」としながら、それよりもはるかに高用量まで許可されている「メトグルコ」は推奨するという矛盾した記載がなされています。しかし、メトホルミンは、本質的に『ミトコンドリア毒』であり、BMI が平均 32 の超肥満者でインスリン分泌の亢進した人にもみ利益があった、というものです [17]。日本人の高齢者でそのような超肥満者はまれであり、高齢者にはすべてのメトホルミン製剤は禁忌とすべきと考えます。

ピオグリタゾンなどチアゾリジン剤についても、「ストップ」リストに入れられていながら、高齢者では少量開始する、とされており、矛盾した書き方がなされています。本剤も、長期試験で総死亡を改善する証拠はなく、膀胱がんや骨折の増加、心不全を含めた心イベントは増加傾向を示しています [18]。より明瞭な「ストップ」推奨の記載が必要と考えます。

**c) DPP-4 阻害剤：長期使用による総死亡の改善に関するエビデンスが存在しないことについては、DPP-4 阻害剤などインクレチン関連薬剤についても同様です [15]。それにもかかわらず、インクレチン関連薬剤、特に DPP-4 阻害剤を、「ストップ」リストの経口血糖降下剤の代替薬剤として、インスリンをも上回る推奨薬剤とされています。そして、心不全既往患者には慎重にという制限があるものの、推奨理由は、低血糖が他の薬剤に比較して少ないという理由だけです。これは、極めて不適切なことと、考えます。**

**d)GLP-1 受容体作動剤：これについても同様に、長期 RCT による総死亡の低下は確認されておらず、低血糖の報告もあるため、推奨できないと考えます [15]。**

しかしながら、ガイドライン 2015 案には、何のコメントもありません。「ストップ」リストに入れるべきものと考えます。

**e)エパルレスタット；これについても同様に、長期 RCT による総死亡の低下は確認されておらず、しかもアレルギー反応の多い物質であり [19]、「ストップ」リストに入れるべきものと考えます。**

**(2)インスリン**

a)「ストップ」リストに入れるのは不適切です。

- b)インスリンで低血糖を起こす頻度が高い理由は、血糖値や HbA1c のコントロール目標値を正常レベルとすることにあります。言い換えれば、日本糖尿病学会のガイドライン[20]が、インスリン過量を推奨してきたからであり、その誤ったガイドラインに従った治療方法を行えば、それが原因となって害反応としての低血糖が生じるからです[21]。日本糖尿病学会では、従来、あまりにも厳しいコントロール (HbA1c で 6.0%未満) を「優」として推奨してきましたが、2013年の改訂ガイドライン[22]では、さすがに「優」「良」「可」の名称は削除しました。しかしながら、いまだに、HbA1c (NGSP) 6.0%が、低血糖などの副作用がなく達成できれば、「より理想的な血糖コントロールといえる」と「理想的」との修飾語まで使って推奨し、基本的な姿勢は何ら変わっていません。しかし、そのエビデンスがないことは、ACCORD 試験[23]の結果をみれば明らかです。
- c)そもそも、糖尿病のコントロールの目標は、血糖値や HbA1c の正常値へのコントロールではなく、栄養 (糖質、脂質、蛋白質) の代謝を改善することにあります[15]。
- d)インスリンの自己分泌が少なく、インスリンの使用なしでは、栄養代謝に重大な悪化を生じるような高齢者でも、糖尿病性昏睡のような急性増悪に陥らないよう、普段から少量のインスリンを補充することによって代謝が良好に保てる場合がしばしばあります。これら的高齢者にとっては、日常生活でのインスリンの使用は必須です。ガイドライン 2015 案ではインスリンの使用を、高血糖性昏睡を含む急性病態にのみ適応としています。しかし、一旦、高血糖性昏睡を含む急性病態に陥れば、その代謝状態の改善は入院を必要とするなど、容易ではありません。
- e) したがって、高血糖性昏睡を含む急性病態を経験済み、あるいはインスリンなしにはそうした病態が予想される高齢者には、低血糖が生じることなく比較的良好な栄養代謝が得られる必要最小限のインスリンを使用する方法を推奨すべきと考えます。
- f)スライディング・スケールによるインスリンの使用は、血糖値の目標値が、「正常」レベルであるため、著しい低血糖にしばしば陥ります。これは高齢でなくとも危険であり、ACCORD 試験[23]で指摘されたように、緩やかなコントロールとすべきです。高齢者ではより緩やかな血糖値や HbA1c を目標とすれば、インスリンによる不都合は、高齢者でも回避が可能と考えます。
- g)認知症あるいは軽度認知障害がある場合：高齢者ではしばしば認知症、あるいは軽度の認知障害を伴いやすく、また糖尿病の悪化によっても「せん妄」を生じるため、インスリン注射の用量の間違いなどが生じる恐れがあります。そのような場合に備えて、家族によるインスリン注射を推奨すべきであり、低血糖事故の防止が可能となると考えます。

## 8. 降圧剤

- a)降圧剤については、日本高血圧学会のガイドラインそのものが、長期 RCT による総死亡低下のエビデンスを基に作成されたものではないため、信頼性はないと考えます。

- b)また、血圧別、降圧剤有無別の長期観察研究 (NIPPON-DATA) [24]では、「死亡もしくは非自立者」の割合は、降圧剤非使用者の方が、降圧剤使用者よりもずっとよい結果が得られています[25]。
- c)そして、JATOS 試験[26]では、わずか 2 年の観察期間で、緩和コントロール群に比較して、厳格コントロールで総死亡がむしろ増加傾向にありました。それにもかかわらず、その後の追跡調査結果は発表されていません。
- d)しかも、日本高血圧学会の最新のガイドライン[27]では、厳格コントロールが否定されるどころか、「2 群間にイベント発症の差を認めなかった。統計学的パワーの問題から、緩徐降圧で十分であるとの結論も、厳格降圧が必要であるとの結論も得られなかったが、有害事象の観点からは、高齢者においても安全に 140mmHg 未満の目標を達成できることが示された」と高齢者に厳格降圧を推奨する内容になっています。
- e)ところが、貴会のガイドライン 2015 案では、この JATOS 試験[26]については引用がなく、日本高血圧学会 2014 年ガイドラインの高齢者における基準を、何ら批判的吟味することなく採用されています。
- 日本高血圧学会のガイドラインそのもの、その基準を批判的に吟味することなく、ただ薬剤の選択についてのみ解説をするだけでは、高齢者における降圧剤治療による害は回避できないと考えられるため、きわめて不適切と言わなければなりません。
- f)日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインの基本的な問題点は、別紙「高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009) 改訂案に対する意見」(2008 年 9 月 30 日提出) [28]および、この意見に対する日本高血圧学会の批判とそれへの反論を加えた TIP「正しい治療と薬の情報」誌の論文[29]を添付しましたので、ご参照ください。

なお、その後の情報を若干追加しておきます。

- g)この 2008 年意見書[28]における JATE 研究 [30] (日本で唯一の降圧剤のプラセボ対照 RCT) に関する記述に対して日本高血圧学会から降圧剤群とプラセボ群の対象者数の問題点が指摘されました。そこで、日本高血圧学会が不適切とする対象者数以外の解析結果を示します[29]。割付け当初の人数を用いると悪性腫瘍の発症割合は、降圧剤群 5.3% (9/173)、プラセボ群 1.3% (2/156)、オッズ比 4.23 (カイ二乗法:  $p=0.048$ ) と有意でした。また、グラフに示されている開始時点の人数を用いてもそれぞれ、5.5% (9/164)、1.3%(2/150)、オッズ比 4.30 (同、 $p=0.0455$ ) であり有意でした。

また、最初の 2 年間での悪性腫瘍の発症が多いので「悪性腫瘍を有しながら登録時に診断に至っていなかったものが多かった」と日本高血圧学会では解釈していますが、人年法でみると、2 年以降の発症が多いほどであり、この指摘も妥当ではありません。

そこで、JATE 研究に関して、開始時点の人数を分母として、改めて記載し直します。



---

プラセボ対照ランダム化比較試験の結果、3年後にはカルシウム拮抗剤群とプラセボ群の血圧値はほぼ同じとなり、この間、**プラセボ群 150**人中2人が悪性腫瘍に罹患しましたが、**カルシウム拮抗剤群では 164**人中9人が悪性腫瘍に罹患したと報告されています。これは、**オッズ比 4.30 (カイ二乗法で p=0.0455)**でした。一方、脳梗塞は5人(プラセボ群)対8人、心筋梗塞は2人ずつで差がありませんでした。

---

(赤字は修正部分)

- h) 最近最も多用されているアンジオテンシン受容体拮抗剤 (ARB) により、がん罹患率の増加や、敗血症罹患率および敗血症死亡率の増加が、いずれも有意であることがランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析の結果明らかになっています [31,32]。しかしながら、高血圧ガイドライン 2014 では、このメタ解析の結果を全く引用せず、コメントもありません。そして、貴会のガイドライン 2015 案でも、その点に全く触れておられません。高齢者では、一般に免疫力が低下しているため、ARB により免疫低下の影響がより強く働き、発がんや敗血症死亡が増加する危険性があります。したがって、この点に関するきちんとしたレビューをしたうえで、ARB についても「ストップ」リストに追加すべきと考えます。
- i) 2014 年 4 月に改訂された高血圧ガイドライン 2014[27]では、それまでのガイドラインで目標としてきた血圧値 130/85 未満について、「循環器疾患を減らしたとの証拠が臨床試験からは得られていない」と、科学的根拠がなかったことを学会が自ら認め、目標値を 140/90 に引き上げました
- j) 2014 年 4 月に日本人間ドック学会が公表した 30 歳から 64 歳までの、きわめて健康な男女に関する各種基準値の結果[33]では、収縮期血圧の基準値 (正常値: 男女合計) の上限は 147mmHg でした。この値は 30 歳から 64 歳までの非高齢者の値ですが、それでも、2014 年に改訂され引き上げられた降圧剤目標値 140mmHg よりも高かったことは特筆すべきと考えます。
- k) また大櫛らによる健診データの解析[34]では、65~79 歳までの健康な人の収縮期血圧の基準値の幾何平均は、男性は 167mmHg、女性では 165mmHg (男女の幾何平均 166mmHg) であり、収縮期血圧が 160 台の半ばまでは、血圧を下げる必要はなく、また、降圧剤を用いる必要もないことを明瞭に示しています。
- l) Japan Public Health Center Study の長期観察研究[35]の結果から、降圧剤の有無別に 10 年後の全脳卒中罹患危険度を予測し、降圧剤使用が 10 年後の全脳卒中の減少につながることを報告しています (この研究でも総死亡の危険度は示されていない)。
- m) これらの結果は、先の観察研究[24]で降圧剤使用者の「死亡+非自立者」の割合が高かったことと共通する知見であり、180/110 未満の軽症高血圧に対する長期ランダム化比較試験による総死亡改善のエビデンスがない以上、収縮期がほぼ 180/110 未満では血圧低下のための介入が不要であることを、まずは指摘すべきであると考えます。

## 9. インフルエンザワクチン

ガイドライン 2015 案では、インフルエンザワクチンを高齢者に強く推奨しています。

しかしながら、インフルエンザワクチンの効果を調べた観察研究の結果は、基本的に“healthy vaccinee effect”（健康者接種の影響）によるバイアスが存在します[36,37]。その影響を除いた前橋市の学童（小学生）を対象とした大規模調査[38]では、全く効果を認めていません[39,40]。免疫力の旺盛な学童に接種してインフルエンザ防止効果のなかったワクチンが、免疫力の低下している高齢者に接種して死亡率を半減させるはずがありません。したがってこのような結果は、“healthy vaccinee effect”に帰着すると考えられ[37]、インフルエンザ予防効果も死亡減少効果も認められません。

その一方で害については認められていますので、推奨は不適切と考えます。

## 10. ノイラミニダーゼ阻害剤

- a) インフルエンザの治療に用いられているノイラミニダーゼ阻害剤について、ガイドライン 2015 案は、何も触れておられません。
- b) しかしながら、コクラン・レビュー[41]では、オセルタミビルもザナミビルも、インフルエンザによる肺炎など重症化を防止しませんでしたし、入院を減少させる効果は認められませんでした。
- c) しかも、高齢者を対象とした 2 件のランダム化比較試験（RCT）を含むインフルエンザ予防試験のメタ解析では、インフルエンザ様症状を防止せず、むしろ、抗体の 4 倍以上増加者の割合の減少、統合失調症やうつ病などの精神症状の増加、血糖値上昇者の増加、腎・泌尿器疾患の増加、QT 延長者の増加、頭痛など神経障害の増加などを認めています。
- d) インフルエンザはもともと自然治癒する疾患であり、普段健康な人には、ノイラミニダーゼ阻害剤などの薬剤介入は不要です。
- e) そして、インフルエンザが悪化しやすいとされる、高齢者や乳幼児、腎障害、精神・神経障害、心疾患や呼吸器疾患、肝・腎臓障害を有するなど、いわゆるハイリスク患者では、ノイラミニダーゼ阻害剤が、かえってそれぞれの疾患を悪化させるというエビデンスが得られています。したがって、結局は、使い道のない薬剤ということを意味しています。
- f) そのうえ、オセルタミビルについては、他のノイラミニダーゼ阻害剤には見られない、即時型の害反応として、異常行動からの事故死[42]、呼吸抑制による突然死[42,43]があり、私たちの分析結果[43]では、ザナミビルに比較してオセルタミビルは、12 時間以内の急変後の死亡が約 6 倍以上に上ると判明しました。しかも、これは乳幼児と、高齢者に特に多く認められました。
- g) そして、これらの結果は、数多くの毒性実験でも裏付けられています。すなわち、脑中濃度が極端に高まる状態では、たとえば幼若ラットでは、嗅覚の麻痺や危険回避不能、不覚醒動物が 24 時間以内に呼吸障害で有意に多く死亡し、用量-反応関係がありました[44-46]。成熟ラットでも、高用量や十二指腸内投与、すなわち脑中濃度が高まる状態では、呼吸停止の後に心停止しました[47]。さらには、オ

セルタミビルは MAO-A 阻害剤[48]であることが異常行動の原因と考えられ、低体温はニコチン様アセチルコリン受容体阻害による[49]ことなど、中枢作用の機序についても判明してきています。これら最新の情報については 2014 年末に当センターが編集・発行した『くすりの害にあうということ』で詳細に記載しました[50]。

- h) 以上のことから、タミフルはもちろんのこと、他のノイラミニダーゼ阻害剤であるザナミビル、ラニナミビル、ペラミビルなど、いずれもインフルエンザへ高齢者への使用は推奨すべきではありません。「ストップ」リストに追加すべきと考えます。
- i) アマンタジンは、耐性がほぼ 100%であるだけでなく、精神症状を極めて起こしやすい薬剤であり、高齢者には禁忌と考えられ、これも「ストップ」リストに追加すべきと考えます。

## 参考文献

### 第 2 項 (エンドポイントの強さ (Strength of endpoints) とエビデンスレベル)

- 1) 相原守夫ら、診療ガイドラインのための GRADE システム-治療介入-凸版メディア、2010
- 2) Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies (PDQ®) Strength of Endpoints : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional/page3>
- 3) Starting or strengthening a Drug Bulletin: a practical Manual: [http://www.isdbweb.org/documents/uploads/manual\\_full\\_text.pdf](http://www.isdbweb.org/documents/uploads/manual_full_text.pdf)

### 第 3 項 (用語「有害事象」について)

- 4) a) 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて <http://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf>
  - b) 原文: ICH Harmonised Tripartite Guideline Clinical Safety Data Management: definitions and stands for expedited reporting: <http://www.pmda.go.jp/files/000156018.pdf>
- 5) 浜六郎、緊急報告の対象は害反応に限定せず重篤な「有害事象」に、TIP「正しい治療と薬の情報」2003 : 18(12) : 141-142.
- 6) 浜六郎、害反応を「関係ない有害事象」とするリスク操作の手法、TIP「正しい治療と薬の情報」2003 : 18(12) : 142-146.

### 第 4 項 (抗精神病剤)

- 7) オーストラリア治療ガイドライン委員会著、医薬品・治療研究会他編訳、向精神薬治療ガイドライン (原著 4 版改訂増補版)、訳補 6 : 老年痴呆の治療 (pp300~307)、NPO 法人医薬ビジランスセンター、2004 年

### 第 5 項 (睡眠剤)

- 8) [www.rxisk.org](http://www.rxisk.org)
- 9) JADER: 医薬品副作用報告データセット :

<http://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>

10)NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック) 、未公表データ

#### 第6項 (H<sub>2</sub>ブロッカーおよびPPI)

- 11) オーストラリア治療ガイドライン委員会著, 医薬品・治療研究会・医薬ビジランス研究所 翻訳, 別府宏暉、浜六郎、谷田憲俊・監訳、消化器疾患治療ガイドライン, 医薬ビジランスセンター発行, 1999年
- 12) Vauth M, Möhner D, Beermann S, Seifert R, Neumann D. [Histamine via the histamine H<sub>2</sub>-receptor reduces α-CD3-induced interferon-γ synthesis in murine CD4+ T cells in an indirect manner.](#) J Interferon Cytokine Res. 2012 Apr; 32(4): 185-90.
- 13) 薬のチェック TIP 編集部、H.ピロリ除菌で寿命短縮の可能性、薬のチェック TIP 2015, 15 (58): 37-39.
- 14) Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. NEJM.2002;346(26): 2033-8.

#### 第7項 (糖尿病用剤)

- 15)浜六郎、糖尿病の薬剤を評価する、薬のチェックは命のチェック、2012 : 12 (No45) : 14-27.
- 16)薬のチェック TIP 編集部、SGLT-2 阻害剤: 薬剤に価しない欠陥物質、薬のチェック TIP 2015, 15 (57):3-7、同薬のチェック TIP2015 : 15 (58) : 35-36.
- 17)浜六郎、メトホルミンは本当に有効か、同 : pp28-35.
- 18)a)浜六郎、遅すぎたトログリタゾン(ノスカール)の回収ーピオグリタゾン(アクトス)はさらに危険と考えるべきーTIP「正しい治療と薬の情報」2000 : 15(4) : 35-40.  
b)浜六郎、ピオグリタゾン(アクトス)は中止を、同2000 : 15 (10) : 107-109.  
c)木元康介、ピオグリタゾン (アクトス) は糖尿病の予後を改善せず、心不全/ 膀胱癌が増えた、同2006 : 21(1) : 3-6.(編集部コメントを含む)  
d)TIP 編集部、ピオグリタゾン (アクトス) が保険適応外に : ドイツで、同 2010 : 25(12) : 165-166.  
e)浜 六郎、木元康介、ピオグリタゾン含有製剤(アクトスなど) は中止・回収すべき、同 2011: 21(6) : 86-91.
- 19)柳元和、浜六郎、別府宏暉、エパルレスタット(キネダック : アルドース還元酵素阻害剤)の臨床使用は不適切、TIP「正しい治療と薬の情報」1996 : 11(12) : 122-125.
- 20)日本糖尿病学会、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010、2010年9月  
[http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content\\_id=4](http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4)
- 21)浜六郎、坂口啓子、ガイドラインの通りでは寿命が縮まる、同 : pp4-11、
- 22)同、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013、2013年6月
- 23) Dluhy RG, McMahan GT. [Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials.](#) N Engl J Med. 2008 ; 358(24):2630-3.

#### 第8項 (降圧剤)

- 24) 上島弘嗣ら、『「1980年循環器基礎調査」追跡調査報告書』日本循環器管理研究協議会、1995

年（14年追跡）

- 25) 浜六郎、
- a) 下げたらあかんコレステロールと血圧（日本評論社、2004年）
  - b) 高血圧はくすりで下げるな（角川書店、2005年）
  - c) 薬のチェックは命のチェック、No38 特集「高血圧とくすり」パート1：2010年4月
  - d) 同No39 特集「高血圧とくすり」パート2：2010年7月
  - e) 同No55 第2特集「検査基準値：人間ドック学会の新基準」：2014年7月
- 26) JATOS study group. [Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients \(JATOS\)](#). Hypertension Res. 2008 ; 31 : 2115-27.  
結果速報、<http://www.jatos.jp/result/index.html>
- 27) 日本高血圧学会、高血圧治療ガイドライン 2014年版（2014年4月）  
[http://www.jpnh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1\\_1.pdf](http://www.jpnh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf)
- 28) 浜六郎、「高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）改訂案に対する意見」（2008年9月30日提出）
- 29) 浜六郎、高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）の問題点、TIP「正しい治療と薬の情報」2010：25(2)：21-31.
- 30) 瀧下修一ら、高齢高血圧に対する降圧治療に関する研究：JATE研究」および参加医師に対するアンケート調査の成績、臨床医薬2000；16：1363-1376.
- 31) Sipahi L et al. [Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials](#). Lancet Oncol. 2010;11(7):627-36.
- 32) 浜六郎、アンジオテンシン受容体拮抗剤（ARB）と癌・敗血症増加、TIP「正しい治療と薬の情報」2010：25(7)：97-100.
- 33) 新たな健診の基本検査の基準範囲-日本人間ドック学会と健保連による150万人のメガスタディー：<http://www.ningen-dock.jp/wp/wp-content/uploads/2013/09/megastudy.pdf>
- 34) 大櫛陽一ら、年齢別基準値の意義と地域および年次比較、総合健診 2004;31(1):95-105.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jhep2002/31/1/31\\_1\\_95/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jhep2002/31/1/31_1_95/pdf)
- 35) Yatsuya H, Iso H et al. Development of a Point-based Prediction Model for the Incidence of Total Stroke: Japan Public Health Center Study. Stroke. 2013;44: 1295-1302;

## 第9項

- 36) 丹後俊郎、医学への統計学、朝倉書店、1993
- 37) 薬のチェック TIP 編集部、HPV ワクチンの害に関する疫学調査について、薬のチェック TIP、2015：15(57)：7,17-19.
- 38) 由上修三、前橋市インフルエンザ研究班)：ワクチン非接種地域におけるインフルエンザ流行状況 1987;<http://www.kangaeroo.net/D-maebashi.html>（いわゆる前橋レポート）
- 39) 山本征也、インフルエンザワクチンはなぜ無効か、TIP「正しい治療と薬の情報」1987:2(10):73-76.
- 40) 山本英彦、インフルエンザワクチン効果にエビデンスはあるか？TIP「正しい治療と薬の情報」1999：14(5)：49-54.

## 第10項

- 41) Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R et al. Neuraminidase inhibitors

- for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965.  
DOI:10.1002/14651858. CD008965.pub4  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/pdf>
- 42) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 2008;20:5–36. <http://www.npojip.org/sokuho/111221.html>
- 43) Hama R, Jones M, Okushima H, Hayashi K, Sakaguchi K et al. Oseltamivir and early deterioration leading to death:a proportional mortality study for 2009A/H1N1 influenza. *Int J Risk Saf Med.* 2011; 23: 201-15. <http://www.npojip.org/sokuho/080624.html>
- 44) リン酸オセルタミビル、申請資料概要  
a)タミフルカプセル 75 (予防) の資料 (申請資料概要)  
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200400015/index.html>  
b)タミフルカプセル 75 (治療) の資料 (申請資料概要)  
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g001202/index.html>  
c)タミフルドライシロップ (申請資料概要)  
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200200011/index.html>
- 45) [Freichel, C., Prinssen, E., Hoffmann, G., Gand, L., Beck, M., Weiser, T., Breidenbach, A. Oseltamivir is devoid of specific behavioral and other central nervous system effects in juvenile rats at supratherapeutic oral doses. \*International Journal of Virology\* 2009; 5 \(3\):119-130.](#)
- 46)Roche 社、Basel Rec No 7014F07 (情報開示により入手した資料、■■は黒塗り箇所)  
a)Toxicokinetics Phase Report for the Final Study Report of Study No■■-62001 研究番号 No■■-62001 の最終報告用、トキシコキネティクス報告  
b)ロシユプロトコール番号、BP21288 : オセルタミビル臨床試験報告書 (予備的検討結果) (プロトコールNo.BP21288) の概要
- 47) Kimura S, Niwa Y, Iwajima Y, Nagano Y, Yamamoto S, Ohi Y, Maeda Y, Kurono Y, Ono H, Haji A. [High doses of oseltamivir phosphate induce acute respiratory arrest in anaesthetized rats.](#) *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012 Oct;111(4):232-9.
- 48) Hiasa M, Isoda Y, Kishimoto Y, Saitoh K, Kimura Y, Kanai M, Shibasaki M, Hatakeyama D, Kirino Y, Kuzuhara T. Inhibition of MAO-A and stimulation of behavioural activities in mice by the inactive prodrug form of the anti-influenza agent oseltamivir. *Br J Pharmacol.* 2013 May;169(1):115-29
- 49) Muraki K, Hatano N, Suzuki H, Muraki Y, Iwajima Y, Maeda Y, Ono H. [Oseltamivir Blocks Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor-Mediated Currents.](#) *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Jun 26. doi: 10.1111/bcpt.12290. [Epub ahead of print]
- 50)浜六郎、第3章タミフル：突然死や異常行動を起こす証拠のかずかず、in「くすりの害にあらうということ」p231-247、NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)、2014 年 12 月